

**PCT**WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<b>(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> :</b> <b>C12N 15/11, A61K 31/70, C07H 21/04</b>	<b>A2</b>	<b>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/51735</b>  <b>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:</b> 14. Oktober 1999 (14.10.99)
<b>(21) Internationales Aktenzeichen:</b> PCT/DE99/00990 <b>(22) Internationales Anmeldedatum:</b> 1. April 1999 (01.04.99)  <b>(30) Prioritätsdaten:</b> 198 14 963.8      3. April 1998 (03.04.98)      DE  <b>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US):</b> MAX-DELBRÜCK-CENTRUM FÜR MOLEKULARE MEDIZIN [DE/DE]; Robert-Rössle-Strasse 10, D-13125 Berlin (DE).  <b>(72) Erfinder; und</b> <b>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US):</b> KOTLYAROV, Alexey [RU/DE]; Modersohnstrasse 65, D-10245 Berlin (DE). GAESTEL, Matthias [DE/DE]; Nordendstrasse 45A, D-13156 Berlin (DE). SCHUBERT, Carola [DE/DE]; Achillesstrasse 36, D-13125 Berlin (DE). NEININGER, Armin [DE/DE]; Heegemühler Weg 26, D-13158 Berlin (DE).  <b>(74) Anwalt:</b> BAUMBACH, Fritz; BioTez Berlin-Buch GmbH, Patentstelle, Robert-Rössle-Strasse 10, D-13125 Berlin (DE).		<b>(81) Bestimmungsstaaten:</b> JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).  <b>Veröffentlicht</b> <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i>
<b>(54) Title:</b> MAPKAP KINASE 2-INHIBITORS AND THE USE THEREOF IN ANTI-INFLAMMATORY THERAPY  <b>(54) Bezeichnung:</b> MAPKAP KINASE 2-HEMMER UND IHRE VERWENDUNG FÜR DIE ANTI-INFLAMMATORISCHE THERAPIE  <b>(57) Abstract</b> <p>The invention relates to MAPKAP kinase 2 inhibitors and the use thereof in anti-inflammatory therapy. The invention can be used in the field of medicine and in the pharmaceutical industry. According to the invention, the MAPKAP kinase 2 inhibitors are used at gene level, protein level and on the basis of a specific modification of the intracellular localization of MAPKAP kinase 2. The invention makes it possible to provide targeted immune response therapy and can thus be of fundamental importance to modern medicine.</p> <b>(57) Zusammenfassung</b> <p>Die Erfindung betrifft MAPKAP Kinase 2-Hemmer und ihre Verwendung für die anti-inflammatorische Therapie. Anwendungsgebiete der Erfindung sind die Medizin und die pharmazeutische Industrie. Gemäss der Erfindung werden MAPKAP Kinase 2-Hemmer auf der Genebene, auf der Proteinebene und auf der Basis einer spezifischen Veränderung der intrazellulären Lokalisation der MAPKAP Kinase 2 eingesetzt. Die Erfindung ermöglicht eine gezielte Therapie der Entzündungsantwort und kann somit für die moderne Medizin von grundlegender Bedeutung sein.</p>		

# **LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Letland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauritanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

## MAPKAP Kinase 2-Hemmer und ihre Verwendung für die anti-inflammatorische Therapie

Die Erfindung betrifft MAPKAP Kinase 2-Hemmer und ihre Verwendung für die anti-inflammatorische Therapie. Anwendungsgebiete der Erfindung sind die Medizin und die pharmazeutische Industrie.

Der Großteil aller Erkrankungen ist mit entzündlichen Prozessen verbunden, welche dazu führen, daß Krankheitsverursacher erkannt und eliminiert werden. Die frühe Entzündungsantwort, z.B. als Reaktion auf bakterielle Lipopolysaccharide (LPS), führt zur Expression und Freisetzung pro-inflammatorischer und inflammatorischer Zytokine und damit zu massiven entzündlichen Prozessen und zu Phänomenen wie z.B. Sepsis. Eine zentrale Rolle unter den pro-inflammatorischen Zytokinen spielen der Tumor-Nekrose-Faktor  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) und Interleukin-1 (Il-1), die ihrerseits die Synthese weiterer inflammatorischer Zytokine stimulieren.

Es wurde bereits versucht, den Verlauf der entzündlichen Prozesse zu beeinflussen, u.a. wurde die Substanz SB203580 (4-(4-Fluorophenyl)-2-(4-methylsulphonylphenyl-5-(4-pyridyl)-imidazol) als effektiver Inhibitor der Zytokinbiosynthese beschrieben. Ihre Wirkung beruht auf der Hemmung der streßaktivierten Proteinkinase p38 MAP Kinase (auch bezeichnet als p38 Reaktivierende Kinase, P38 $\alpha$ , p38 $\beta$ , CSBP - Cytokine suppressive antiinflammatory drug binding protein (J.C. Lee et al, Nature 372, 739-46 (1994)). SB203580 kann die Entzündungsantwort als Reaktion auf LPS-Gabe effektiv hemmen und hemmt gleichzeitig die Biosynthese von Il-1 und TNF $\alpha$ . Der Mechanismus der Stimulation der Zytokin-Biosynthese durch die p38 MAP Kinase wird bisher nur unvollständig verstanden. Als Substrate der p38 MAP Kinase wurden verschiedene Transkriptionsfaktoren sowie Proteinkinasen identifiziert.

Diese *downstream*-Komponenten der Signalübertragung durch p38 MAPK könnten einzeln oder gemeinsam an der inflammatorischen Antwort beteiligt sein.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß trotz zweifellos vorhandener Erkenntnisfortschritte noch keine Möglichkeit gefunden wurde, den Entzündungsprozeß zielgerichtet zu beeinflussen.

Der Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, auf der Basis eines neuen Wirkprinzips Mittel zur Verfügung zu stellen, die als anti-inflammatorische Therapeutika mit möglichst geringen Nebenwirkungen eingesetzt werden können.

Die Erfindung wird gemäß den Ansprüchen 1 bis 11 realisiert.

Es wurde gefunden, daß überraschenderweise nur ein Enzym aus dem Spektrum der zahlreichen beteiligten Enzyme die zentrale Rolle bei der Entzündungsantwort spielt, das Enzym MAPKAP Kinase 2. Daraus leitet sich die Möglichkeit ab, die MAPKAP Kinase 2 als idealen Target für die anti-inflammatorische Therapie zu nutzen.

Danach ist die Erfindung dadurch gekennzeichnet, daß die Wirkung der MAPKAP Kinase 2 spezifisch gehemmt wird. Das kann erfindungsgemäß auf 3 verschiedenen Wegen erfolgen.

a) durch Antisense-Oligonukleotide, die geeignet sind, die Expression der MAPKAP Kinase 2 in menschlichen Zellen spezifisch zu inhibieren.

Geeignete Oligonukleotide sind u.a.

5'-GGAGTTGGACAGCATGGTGCCCGGGGACGCCGGGG-3'

5'-CACAGGCGGGGTGCCCGCGGCCGCCCTCCTCC-3'

5'-GGGGCGGGGAACGGCACCGGCGGGCTCTGGCCCTG-3'

b) durch chemische Substanzen, die geeignet sind, die enzymatische Aktivität der MAPKAP Kinase 2 spezifisch zu hemmen.

Es wurde ferner gefunden, daß für die Wirkung der MAPKAP Kinase 2 ein aktivierungsabhängiger Zellkernexport erforderlich ist. Daraus leitet sich eine weitere Variante der Erfindung ab:

c) durch chemische Substanzen, die geeignet sind, die intrazelluläre Lokalisation der MAPKAP Kinase 2 spezifisch zu verändern (Translokation).

Die Erfindung ermöglicht eine gezielte Therapie der Entzündungsantwort und kann somit für die moderne Medizin von grundlegender Bedeutung sein.

Die Erfindung soll nachfolgend durch ein Ausführungsbeispiel näher erläutert werden.

#### Ausführungsbeispiel

Mittels der Methode des *gene-targeting* wurde eine MAPKAP K2 knock out-Maus erzeugt. Diese Maus ist lebensfähig, zeigt, soweit bisher untersucht, keine pathologischen Veränderungen an Geweben und Organen, aber eine deutlich verringerte LPS-induzierte Entzündungsantwort. Diese zeigt sich z.B. an einem signifikant erhöhten Überleben der knock out-Mäuse bei septischem Schock (Abbildung 1). Weiterhin sind die Serumkonzentrationen von TNF $\alpha$  90 min nach LPS-Stimulation in den knock outs mehr als 10-fach geringer als die Konzentrationen in vergleichbaren Wildtyptieren (s. Tabelle). Diese Daten belegen eindeutig, daß MAPKAP Kinase 2 eine essentielle Rolle bei der Entzündungsantwort spielt und gleichzeitig für die normale Entwicklung der Maus nicht notwendig ist.

Tabelle: Serumkonzentration von TNF $\alpha$  in MAPKAP Kinase 2 *knock outs* und Wildtyptieren 90 min nach Injektion i.p. von 1  $\mu$ g LPS

	-/- (MAPKAP Kinase 2 <i>knock outs</i> )	+/ Wildtyp
TNF $\alpha$ (pg/ml Serum)	268 $\pm$ 156	4005 $\pm$ 1818

## Legende zur Abbildung 1

### Überleben bei septischem Schock

Überleben von MAPKAP Kinase 2 knock out Mäusen bei septischem Schock, hervorgerufen durch Injektion von 2  $\mu$ g LPS/20 mg Galactosamin. Während die Kontrolltiere nach 11 h vollständig dem septischen Schock erliegen, zeigen die knock out Tiere ein signifikant erhöhtes Überleben bedingt durch eine verringerte Entzündungsantwort.

## Patentansprüche

1. Verwendung von MAPKAP Kinase 2-Hemmern als anti-inflammatorische Therapeutika.
2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß MAPKAP Kinase 2-Hemmer auf der Genebene eingesetzt werden.
3. Verwendung nach Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß als MAPKAP Kinase 2-Hemmer folgende Oligonukleotide eingesetzt werden

5'-GGAGTTGGACAGCATGGTGCCCGGGGACGCCGGGG-3'

5'-CACAGGCGGGGGTGCCCGCGGCCGCCCTCCTCC-3'

5'-GGGGCGGGGAACGGCACCGGCGGGCTCTGGCCCTG-3'

4. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß MAPKAP Kinase 2-Hemmer auf der Proteinebene eingesetzt werden.
5. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß Stoffe eingesetzt werden, die die intrazelluläre Lokalisation der MAPKAP Kinase 2 spezifisch verändern.
6. MAPKAP Kinase 2-Hemmer
7. MAPKAP Kinase 2-Hemmer nach Anspruch 6 auf der Genebene
8. Antisense-Oligonukleotide nach Anspruch 6 und 7, die die Expression der MAPKAP Kinase 2 in Zellen spezifisch hemmen.
9. Antisense-Oligonukleotide nach Anspruch 8, gekennzeichnet durch folgende Sequenzen

5'-GGAGTTGGACAGCATGGTGCCCGGGGACGCCGGGG-3'

5'-CACAGGCGGGGGTGCCCGCGGCCGCCCTCCTCC-3'

5'-GGGGCGGGGAACGGCACCGGCGGGCTCTGGCCCTG-3'



10. MAPKAP Kinase 2-Hemmer nach Anspruch 6 auf der Proteinebene.

11. Chemische Substanzen, die die intrazelluläre Lokalisation der MAPKAP Kinase 2 gemäß Anspruch 5 spezifisch verändern.

1/1

## Überleben bei septischem Schock

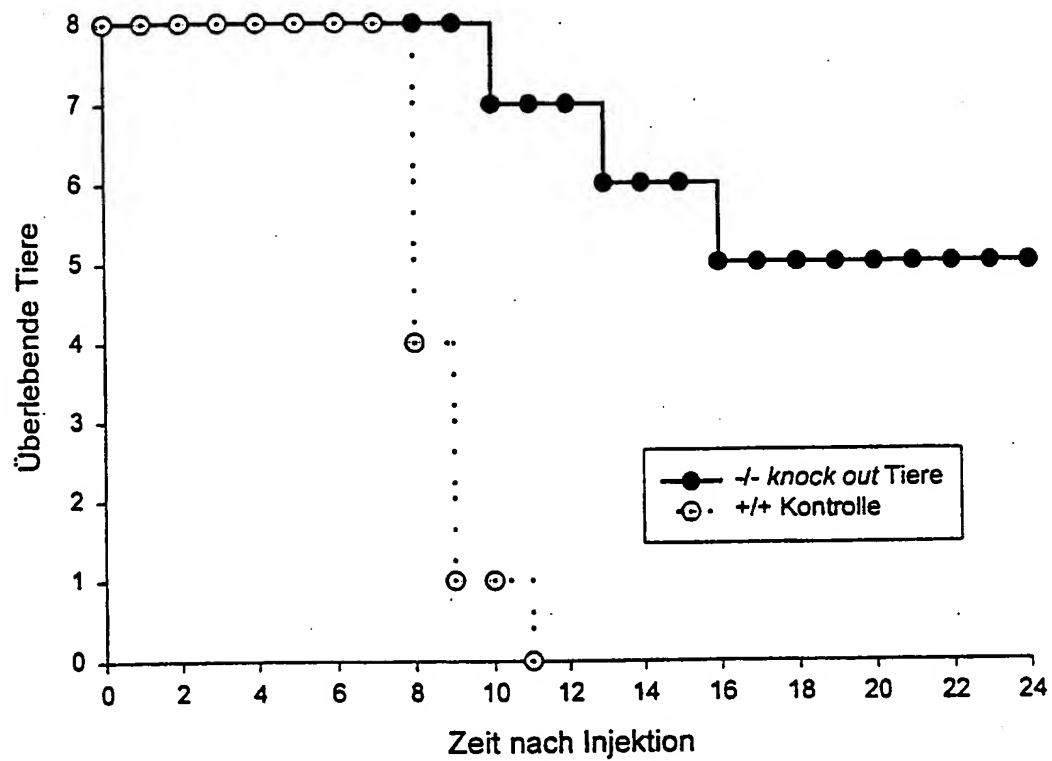


Abbildung 1

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
14. Oktober 1999 (14.10.1999)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 99/51735 A3**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>6</sup>: C12N 15/11,  
A61K 31/70, C07H 21/04

D-13156 Berlin (DE). SCHUBERT, Carola [DE/DE];  
Achillesstrasse 36, D-13125 Berlin (DE). NEININGER,  
Armin [DE/DE]; Heegemühler Weg 26, D-13158 Berlin  
(DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE99/00990

(22) Internationales Anmeldedatum:  
1. April 1999 (01.04.1999)

(74) Anwalt: BAUMBACH, Fritz; BioTez Berlin-Buch  
GmbH, Patentstelle, Robert-Rössle-Strasse 10, D-13125  
Berlin (DE).

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): JP, US.

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): europäisches Patent (AT,  
BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC,  
NL, PT, SE).

(30) Angaben zur Priorität:  
198 14 963.8 3. April 1998 (03.04.1998) DE

Veröffentlicht:

— Mit internationalem Recherchenbericht.

(71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von  
US*): MAX-DELBRÜCK-CENTRUM FÜR MOLEKU-  
LARE MEDIZIN [DE/DE]; Robert-Rössle-Strasse 10,  
D-13125 Berlin (DE).

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen  
Recherchenberichts: 12. April 2001

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): KOTLYAROV, Alexey  
[RU/DE]; Modersohnstrasse 65, D-10245 Berlin (DE).  
GAESTEL, Matthias [DE/DE]; Nordendstrasse 45A.

*Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen  
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on  
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe  
der PCT-Gazette verwiesen.*

(54) Title: MAPKAP KINASE 2-INHIBITORS AND THE USE THEREOF IN ANTI-INFLAMMATORY THERAPY

(54) Bezeichnung: MAPKAP KINASE 2-HEMMER UND IHRE VERWENDUNG FÜR DIE ANTI-INFLAMMATORISCHE  
THERAPIE

(57) Abstract: The invention relates to MAPKAP kinase 2 inhibitors and the use thereof in anti-inflammatory therapy. The invention can be used in the field of medicine and in the pharmaceutical industry. According to the invention, the MAPKAP kinase 2 inhibitors are used at gene level, protein level and on the basis of a specific modification of the intracellular localization of MAPKAP kinase 2. The invention makes it possible to provide targeted immune response therapy and can thus be of fundamental importance to modern medicine.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft MAPKAP Kinase 2-Hemmer und ihre Verwendung für die anti-inflammatorische Therapie. Anwendungsgebiete der Erfindung sind die Medizin und die pharmazeutische Industrie. Gemäss der Erfindung werden MAPKAP Kinase 2-Hemmer auf der Genebene, auf der Proteinebene und auf der Basis einer spezifischen Veränderung der intrazellulären Lokalisation der MAPKAP Kinase 2 eingesetzt. Die Erfindung ermöglicht eine gezielte Therapie der Entzündungsantwort und kann somit für die moderne Medizin von grundlegender Bedeutung sein.

WO 99/51735 A3

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/DE 99/00990

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C12N 15/11 A61K 31/70 C07H 21/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C12N C07H A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 97 34137 A (LIVI GEORGE PETRO ;MCLAUGHLIN MEGAN MCHALE (US); SMITHKLINE BEECHA) 18. September 1997 (1997-09-18) page 3, line 14 - page 5, line 25 page 32, line 11 - page 36, line 26, claims 1, 11-59	1,2,4, 6-8,10
X	ZU YL. ET AL.: "Activation of MAP kinase-activated protein kinase 2 in human neutrophils after phorbol ester or fMLP peptide stimulation." BLOOD 1996 JUN 15;87(12):5287-96, XP002120624 the whole document	4,6,10

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

28 October 1999 (28.10.99)

Date of mailing of the international search report

11 November 1999 (11.11.99)

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	TAN Y ET AL: "FGF and stress regulate CREB and ATF-1 via a pathway involving p38 MAP kinase and MAPKAP kinase-2." EMBO JOURNAL, (1996 SEP 2) 15 (17) 4629-42., XP002120625 abstract page 4634 - page 4636	6,10
A	ROUSE J ET AL: "A NOVEL KINASE CASCADE TRIGGERED BY STRESS AND HEAT SHOCK THAT STIMULATES MAPKAP KINASE-2 AND PHOSPHORYLATION OF THE SMALL HEAT SHOCK PROTEINS" CELL, Bd. 78, 23. September 1994 (1994-09-23), page 1027-1037, XP002041232 ISSN: 0092-8674	
A	CUENDA A ET AL: "SB 203580 IS A SPECIFIC INHIBITOR OF A MAP KINASE HOMOLOGUE WHICH IS STIMULATED BY CELLULAR STRESSES AND INTERLEUKIN-1" FEBS LETTERS, Bd. 364, Nr. 2, 8. Mai 1995 (1995-05-08), page 229-233, XP000567769 ISSN: 0014-5793	
A	STOKOE D. ET AL.: "MAPKAP kinase-2; a novel protein kinase activated by mitogen-activated protein kinase." EMBO J 1992 NOV;11(11):3985-9, XP002120626	
P,X	ENGEL K. ET AL.: "Leptomycin B-sensitive nuclear export of MAPKAP kinase 2 is regulated by phosphorylation." EMBO J 1998 JUN 15;17(12):3363-71, XP002120627 the whole document	1,4-6, 10,11

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/DE99/00990

**Box I** Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although Claims Nos. 1-5 relate to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out and was based on the cited effects of the compound or composition.

2. ☒ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

See supplemental sheet      ADDITIONAL MATTER PCT/ISA/210

3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II** Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

See supplemental sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐

No protest accompanied the payment of additional search fees.

PCT DE 99/00990

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
IPK 6 C12N15/11 A61K31/70 C07H21/04

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 C12N C07H A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 97 34137 A (LIVI GEORGE PETRO ;MCLAUGHLIN MEGAN MCHALE (US); SMITHKLINE BEECHA) 18. September 1997 (1997-09-18) Seite 3, Zeile 14 -Seite 5, Zeile 25 Seite 32, Zeile 11 -Seite 36, Zeile 26 Ansprüche 1,11-59	1,2,4, 6-8,10
X	ZU YL. ET AL.: "Activation of MAP kinase-activated protein kinase 2 in human neutrophils after phorbol ester or fMLP peptide stimulation." BLOOD 1996 JUN 15;87(12):5287-96, XP002120624 das ganze Dokument	4,6,10

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

28. Oktober 1999

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

11/11/1999

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Andres, S



## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	TAN Y ET AL: "FGF and stress regulate CREB and ATF-1 via a pathway involving p38 MAP kinase and MAPKAP kinase-2." EMBO JOURNAL, (1996 SEP 2) 15 (17) 4629-42., XP002120625 Zusammenfassung Seite 4634 -Seite 4636	6,10
A	ROUSE J ET AL: "A NOVEL KINASE CASCADE TRIGGERED BY STRESS AND HEAT SHOCK THAT STIMULATES MAPKAP KINASE-2 AND PHOSPHORYLATION OF THE SMALL HEAT SHOCK PROTEINS" CELL, Bd. 78, 23. September 1994 (1994-09-23), Seiten 1027-1037, XP002041232 ISSN: 0092-8674	
A	CUENDA A ET AL: "SB 203580 IS A SPECIFIC INHIBITOR OF A MAP KINASE HOMOLOGUE WHICH IS STIMULATED BY CELLULAR STRESSES AND INTERLEUKIN-1" FEBS LETTERS, Bd. 364, Nr. 2, 8. Mai 1995 (1995-05-08), Seiten 229-233, XP000567769 ISSN: 0014-5793	
A	STOKOE D. ET AL.: "MAPKAP kinase-2; a novel protein kinase activated by mitogen-activated protein kinase." EMBO J 1992 NOV;11(11):3985-9, XP002120626	
P,X	ENGEL K. ET AL.: "Leptomycin B-sensitive nuclear export of MAPKAP kinase 2 is regulated by phosphorylation." EMBO J 1998 JUN 15;17(12):3363-71, XP002120627 das ganze Dokument	1,4-6, 10,11

## Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr. —  
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich  
Obwohl die Ansprüche 1 bis 5 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
2. ☒ Ansprüche Nr. —  
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich  
Sie Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210
3. ☐ Ansprüche Nr. —  
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

## Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

Siehe Zusatzblatt

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☒ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr. —
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt: —

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.

☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichung: e zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/LC 99/00990

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9734137    A	18-09-1997	KEINE	